

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Tinjauan Teoritis**

##### **1. Hipertensi**

###### **a. Gambaran Umum**

Hipertensi atau tekanan darah tinggi adalah suatu kondisi meningkatnya tekanan darah arteri yang bersifat kronis. Menurut penyebabnya, hipertensi diklasifikasikan menjadi hipertensi primer (esensial) dan sekunder. Hipertensi primer (esensial) adalah tingginya tekanan darah tanpa ada penyebab medis yang mendasarinya. Kasus hipertensi primer berjumlah sekitar 90 – 95% kasus. Sisanya sebesar 5–10% kasus merupakan hipertensi sekunder yang disebabkan oleh kondisi medis lain yang mempengaruhi ginjal, arteri, jantung atau sistem endokrin (Tabassum & Ahmad, 2011).

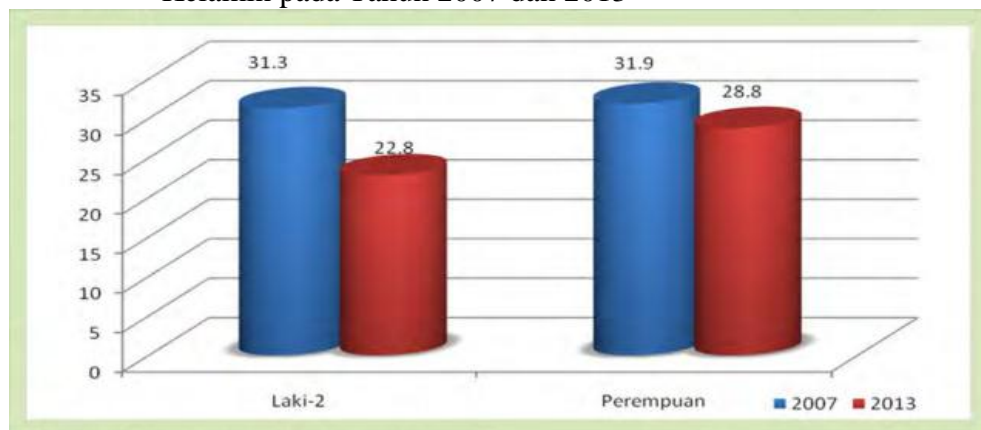
Hipertensi kronis merupakan salah satu faktor risiko terjadinya stroke, gagal jantung, aneurisma arteri dan menjadi pencetus gagal ginjal kronis. Peningkatan moderat tekanan darah arteri dapat mengarah ke memperpendek harapan hidup (Pierdomenico SD, *et al.*, 2009).

###### **b. Epidemiologi Hipertensi**

Hipertensi dialami oleh sekitar 20% seluruh orang dewasa di dunia, jika didefinisikan sebagai kondisi tekanan darah melebihi 140/ 90 mmHg. Prevalensi hipertensi akan meningkat drastis pada pasien berusia di atas 60 tahun. Hipertensi diderita oleh 50% individu pada kelompok usia ini di banyak negara (Dreisbach, 2014).

Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2013 yang dirilis oleh Departemen Kesehatan menyebutkan bahwa prevalensi hipertensi di Indonesia pada kelompok umur  $\geq 18$  tahun berdasarkan hasil pengukuran adalah sebesar 25,8 persen. Responden yang mempunyai tekanan darah normal tetapi sedang minum obat hipertensi sebesar 0,7 persen. Jadi, prevalensi hipertensi di Indonesia sebesar 26,5 persen (25,8% + 0,7%). Prevalensi hipertensi pada perempuan cenderung lebih tinggi daripada laki-laki (Gambar 1).

Gambar 1. Jumlah Penderita Hipertensi di Indonesia (%) Berdasarkan Jenis Kelamin pada Tahun 2007 dan 2013



Sumber: Riskesdas 2007 & 2013, Balitbangkes, Kemenkes.

Berdasarkan gambar di atas, pada tahun 2007 maupun tahun 2013, prevalensi hipertensi perempuan lebih tinggi dibanding laki-laki.

### c. Patofisiologi Hipertensi

Mekanisme patofisiologis utama dari hipertensi esensial adalah peningkatan aktivitas sistem saraf simpatis dan sistem renin-angiotensin-aldosteron yang abnormal (Oparil, Zaman, & Calhoun, 2003). Perjalanan penyakit hipertensi esensial ini melibatkan proses interaksi yang kompleks

antara predisposisi genetik, pengaruh lingkungan dan gaya hidup serta gangguan pada struktur vaskular dan mekanisme kontrol neurohormonal (Williams, 2010).

Beberapa faktor yang terlibat dalam patofisiologi hipertensi akan dibahas lebih rinci di bawah ini.

#### 1) Peningkatan Sistem Saraf Simpatis

Peningkatan aktivitas sistem saraf simpatis akan meningkatkan tekanan darah melalui stimulasi jantung, pembuluh darah perifer dan ginjal menyebabkan peningkatan curah jantung, peningkatan resistensi perifer dan retensi cairan (Mark, 1996, *cit* Oparil, Zaman & Calhoun, 2003).

Pasien dengan hipertensi arteri bisa mengalami peningkatan curah jantung, peningkatan resistensi vaskular atau keduanya. Peningkatan curah jantung lebih sering dialami oleh kelompok usia muda, sedangkan pada kelompok usia yang lebih tua, peningkatan resistensi vaskular sistemik dan bertambahnya kekakuan pembuluh darah berperan lebih dominan. Keadaan naiknya resistensi pembuluh darah sistemik dan meningkatnya kekakuan dinding pembuluh darah ini akan menambah beban pada ventrikel kiri sehingga memicu hipertrofi dan disfungsi diastolik ventrikel kiri (DPhil & Sear, 2004).

Mekanisme lain yang juga terlibat dalam peningkatan aktivitas sistem saraf simpatis adalah perubahan jalur barorefleks dan kemorefleks di tingkat perifer maupun sentral. Baroreseptor arteri

diatur pada tekanan yang lebih tinggi sehingga sensitivitasnya menurun pada pasien hipertensi dan tingkat perifernya diatur kembali ke normal ketika tekanan arteri dinormalisasi (Oparil, Zaman & Calhoun, 2003).

## 2) *Remodeling* Vaskular

Beberapa faktor pertumbuhan, termasuk *angiotensin* dan *endotelin*, menyebabkan penambahan massa otot polos pembuluh darah yang biasa disebut *remodeling* vaskular (DPhil & Sear, 2004). Ciri *remodeling* vaskular adalah peningkatan rasio *tunica media:lumen* (Williams, 2010).

*Remodeling* vaskular juga mempengaruhi tekanan nadi. Tekanan nadi pada usia remaja relatif rendah dan gelombangnya direfleksikan oleh pembuluh perifer setelah akhir sistolik sehingga meningkatkan tekanan selama fase awal diastol dan memperbaiki perfusi koroner. Seiring dengan proses penuaan, tekanan nadi akan meningkat karena kekakuan arteri. Refleksi gelombang tekanan nadi bergeser menjadi pada akhir sistol. Kondisi ini menyebabkan peningkatan *afterload* pada ventrikel kiri dan dapat menimbulkan hipertrofi ventrikel kiri. Bertambahnya tekanan nadi dalam proses penuaan merupakan prediktor kuat adanya penyakit jantung koroner (DPhil & Sear, 2004).

## 3) Sistem *Renin-Angiotensin-Aldosteron*

Mekanisme lain yang terlibat dalam proses patogenesis hipertensi adalah sistem renin-angiotensin-aldosteron. Jumlah renin berbeda pada beberapa jenis hipertensi. Hipertensi rendah renin cenderung dialami

pada kelompok usia lanjut atau pasien berkulit hitam sedangkan kelompok yang lainnya memiliki hipertensi tinggi renin dan seringkali berkembang menjadi infark miokard dan komplikasi kardiovaskular lainnya (DPhil & Sear, 2004).

*Angiotensin II* meningkatkan tekanan darah melalui berbagai mekanisme yaitu konstriksi pembuluh darah perifer, memicu sintesis aldosteron, pengaturan natrium pada tubulus ginjal (secara langsung dan tidak langsung melalui aldosteron), memicu rasa haus, pelepasan hormon antidiuretik dan meningkatkan aliran simpatis dari otak (Oparil, Zaman & Calhoun, 2003).

*Angiotensin II* dapat memicu hipertrofi sel otot jantung dan pembuluh darah serta hiperplasia secara langsung dengan aktivasi reseptor angiotensin II tipe 1 (AT<sub>1</sub>) dan secara tidak langsung melalui stimulasi pelepasan beberapa faktor pertumbuhan dan sitokin. Aktivasi reseptor AT<sub>1</sub> menyebabkan vasokonstriksi, pertumbuhan dan proliferasi sel (Oparil, Zaman & Calhoun, 2003).

#### d. Klasifikasi Hipertensi

Hipertensi merupakan kelainan heterogen yang diklasifikasikan menjadi beberapa tingkatan. Tingkatan ini berhubungan dengan deteksi hipertensi sedini mungkin, efikasi organ target pengobatan antihipertensif dan pencegahan risiko munculnya penyakit kardiovaskular (Johnson, Herrera-Acosta, Schreiner & Rodriguez-Iturbe, 2002, *cit.* Oparil, Zaman & Calhoun, 2003).

Klasifikasi hipertensi menurut *Eighth Joint National Committee* (JNC

8) (Culpepper, 2014) disebutkan dalam tabel 1.

Tabel 1. Kategori Hipertensi Menurut JNC 8

<b>Kategori</b>	<b>Sistolik (mmHg)</b>		<b>Diastolik (mmHg)</b>
<b>Normal</b>	<120	dan	<80
<b>Prehipertensi</b>	120 - 139	atau	80 - 89
<b>Hipertensi Derajat 1</b>	140 - 159	atau	90 - 99
<b>Hipertensi Derajat 2</b>	$\geq$ 160	atau	$\geq$ 100

*Sumber : The Eighth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC 8), 2013.*

e. Faktor Risiko Hipertensi

*Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) pada tahun 2014 menyebutkan ada beberapa faktor risiko munculnya hipertensi, antara lain :

1) Kondisi Prehipertensi

Prehipertensi merupakan suatu kondisi tekanan darah sedikit lebih tinggi dari normal. Kondisi prehipertensi menurut klasifikasi hipertensi JNC 8 adalah saat tekanan darah sistolik berkisar antara 120 – 139 mmHg atau tekanan darah diastolik sebesar 80 – 89 mmHg. Prehipertensi berisiko menjadi tekanan darah tinggi kronis jika tidak segera ditangani.

2) Diet Tidak Sehat

Jenis diet yang memiliki kandungan tinggi natrium (garam) jika dikonsumsi dalam waktu lama akan meningkatkan tekanan darah arteri. Peningkatan ini disebabkan oleh meningkatnya volume darah di dalam tubuh. Kondisi tubuh yang kurang mendapat asupan kalium juga bisa menjadi faktor risiko timbulnya hipertensi.

### 3) Merokok

Merokok akan meningkatkan risiko timbulnya tekanan darah tinggi. Hal ini disebabkan adanya kandungan nikotin dan karbon monoksida. Nikotin merangsang pelepasan adrenalin yang menyebabkan gangguan irama jantung. Karbon monoksida akan menurunkan jumlah oksigen yang diangkut oleh sel darah merah.

### 4) Obesitas

Teori terakhir menyebutkan bahwa obesitas berkaitan dengan respon inflamasi kronik yang ditandai dengan produksi *adipokine* abnormal dan aktivasi sinyal jaras proinflamasi. Proses ini menyebabkan induksi beberapa petanda biologi inflamasi yang menjadi bagian munculnya morbiditas terkait obesitas. Banyak studi menunjukkan bahwa obesitas meningkatkan risiko didapatnya penyakit kardiovaskular, terutama hipertensi (Machado, Valadares, Costa-Paiva, de Sousa & Pinto-Neto, 2014).

### 5) Genetik dan Riwayat Keluarga

Bukti adanya pengaruh genetik pada tekanan darah telah dibuktikan dalam beberapa studi. Studi pada populasi kembar membuktikan bahwa kesesuaian genetik terhadap tekanan darah pada kembar monozigot lebih besar dibandingkan pada dizigot. Kemiripan tekanan darah antar individu dalam satu keluarga tidak hanya diakibatkan karena tinggal dalam lingkungan yang sama. Hal ini dibuktikan dalam studi pada populasi adopsi yang menunjukkan

kesesuaian tekanan darah yang lebih besar di antara saudara kandung daripada saudara adopsi yang hidup di lingkungan yang sama (Oparil, Zaman & Calhoun, 2003).

6) Usia

Hipertensi meningkat sejalan dengan bertambahnya usia. Hal ini disebabkan oleh menurunnya elastisitas arteri besar. Kondisi ini akan meningkatkan tekanan darah sistolik dan tekanan nadi pada orang dengan usia lanjut (O'Rourke, Hayward & Lehmann, 2000 *cit.* Oparil, Zaman & Calhoun, 2003).

7) Jenis Kelamin

Prevalensi hipertensi pada perempuan cenderung lebih tinggi daripada laki-laki. Menurut Departemen Kesehatan RI dalam Riskesdas 2013, pada tahun 2007 maupun tahun 2013, prevalensi hipertensi perempuan lebih tinggi dibanding laki-laki.

8) Suku Bangsa

Ras berkulit hitam memiliki risiko lebih besar untuk mengalami tekanan darah tinggi dibandingkan ras kulit putih, Asia, Kepulauan Pasifik, Indian Amerika atau Alaska (*Centers for Disease Control and Prevention*, 2014).

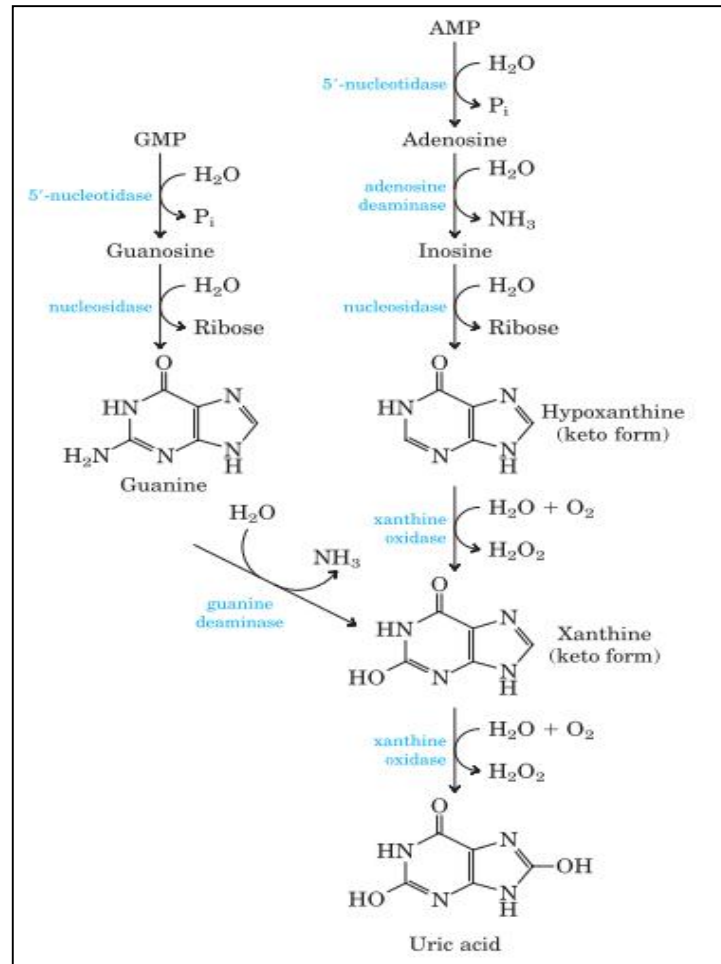
## 2. Asam Urat

Asam urat merupakan produk akhir dari katabolisme basa purin. Ada tiga proses yang berperan dalam biosintesis nukleotida purin. Ketiga proses tersebut, diurutkan mulai dari yang paling penting, yaitu : (1) sintesis dari zat



antara amfibolik (sintesis *de novo*), (2) fosforibosilasi purin, dan (3) fosforilasi nukleosida purin (Rodwell, 2009).

Gambar 2. Proses Metabolisme Purin



Sumber : *Lehninger Principles of Biochemistry : Fifth Edition, 2008*

Kelainan dalam proses metabolisme purin dapat menyebabkan terjadinya hipourisemia ataupun hiperurisemia. Hiperurisemia dapat terjadi karena produksi asam urat yang berlebihan maupun menurunnya kemampuan klirens asam urat oleh ginjal. Penderita hipertensi lebih sering mengalami hiperurisemia. Hal ini disebabkan adanya peran asam urat dalam mekanisme inflamasi, proliferasi sel otot polos vaskuler pada mikrosirkulasi ginjal sehingga menurunkan klirens ginjal, disfungsi endotel dan aktivasi sistem renin-

angiotensin–aldosteron (Assob,*et al.*, 2014). Seseorang dikatakan hiperurisemia jika memiliki kadar asam urat melebihi nilai rujukan normal.

Tabel 2. Nilai – nilai Rujukan Asam Urat Normal dalam Serum

<b>Karakteristik</b>	<b>Kadar Asam Urat (mg/ dl)</b>
Anak	2,5 – 5,5
Pria Dewasa	3,4 – 8,5
Wanita Dewasa	2,8 – 7,3
Lansia	3,5 – 8,5

*Sumber : Pathophysiology The Biologic Basis for Disease in Adults and Children 5<sup>th</sup> ed, 2006.*

### **3. Buah Mengkudu (*Morinda citrifolia*)**

Penanganan bagi pasien hipertensi kini tidak hanya terapi farmakologi tetapi juga bisa terapi non farmakologi menggunakan tanaman-tanaman lokal yang memiliki efek hipotensif dan antihipertensif. Salah satu jenis tanaman yang secara ilmiah memiliki efek hipotensif dan anti hipertensif adalah mengkudu (*Morinda citrifolia*). Penjelasan di bawah ini menunjukkan berbagai senyawa dalam mengkudu dan pengaruhnya terhadap hipertensi.

#### **a. Senyawa dalam Mengkudu**

##### **1) Senyawa *Terpenoid***

Senyawa *terpenoid* adalah senyawa hidrokarbon isometrik yang membantu dalam proses sintesa organik dan pemulihan sel-sel tubuh (Waha, 2000).

##### **2) Zat Anti-bakteri**

*Acubin, L. asperuloside, alizarin* dan beberapa zat *antraquinone* telah terbukti memiliki kekuatan melawan golongan bakteri infeksi

seperti *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus morganii*, *S. aureus*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Salmonella* dan *Shigella* (Wang, et al., 2002)

### 3) Asam

Asam askorbat dalam buah mengkudu adalah sumber vitamin C. Vitamin C merupakan salah satu antioksidan yang bermanfaat untuk menetralkan radikal bebas yang dapat merusak materi genetik dan sistem kekebalan tubuh. Asam *kaproat*, asam *kaprilat* dan asam *kaprik* termasuk golongan asam lemak yang menyebabkan bau busuk yang tajam pada buah mengkudu (Waha, 2000).

### 4) *Scopoletin*

*Scopoletin* berfungsi memperlebar saluran pembuluh darah yang menyempit dan melancarkan peredaran darah. *Scopoletin* juga telah terbukti dapat membunuh beberapa tipe bakteri, bersifat fungisida terhadap *Pythium sp.*, bersifat anti peradangan dan anti-alergi (Waha, 2000).

### 5) Zat Anti-kanker (*Damnacanthol*)

Empat ilmuwan Jepang berhasil menemukan zat anti kanker pada ekstrak mengkudu ketika mencari zat-zat yang dapat merangsang pertumbuhan struktur normal dari sel-sel abnormal K-ras-NRK (sel pra kanker) pada 500 jenis ekstrak tumbuhan (Waha, 2000).

### 6) *Xeronine* dan *Proxeronine*

Salah satu alkaloid penting di dalam buah mengkudu adalah *xeronine*. *Xeronine* berfungsi untuk mengaktifkan enzim, mengatur

fungsi, bentuk dan rigiditas protein-protein spesifik yang terdapat di dalam sel (Wang, *et al.*, 2002).

Buah mengkudu hanya mengandung sedikit *xeronine* tetapi mengandung bahan-bahan pembentuk (prekursor) *xeronine*, yaitu *proxeronine* dalam jumlah besar. Enzim *proxeronase* dan zat-zat lain akan mengubah *proxeronine* menjadi *xeronine* di dalam usus (Waha, 2000).

#### 7) Zat Antioksidan

Buah mengkudu mengandung beberapa zat antioksidan seperti, *lignin*, *morindolin*, *flavonoid*, *rutin*, *quercetin* dan lain – lain (Palu, *et al.*, 2006)

#### b. Efek Mengkudu terhadap Kadar Asam Urat

Efek biologi buah mengkudu adalah sebagai zat antioksidan berkaitan dengan senyawa fenol, *iridoid* dan asam askorbat. Efek lainnya adalah antiinflamasi dengan secara langsung menghambat aktivitas COX-1 dan COX-2 dan menghambat produksi nitrogen oksida (NO) dan *prostaglandin* E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>). Proses antiinflamasi ini bisa memperkuat efek antioksidan (Dussossoya, *et al.*, 2011).

Produk buah mengkudu yang sudah diolah akan mengandung berbagai komposisi aktif seperti *quercetin*, *rutin* dan lain-lain yang dapat menimbulkan efek pencegahan dan penghambatan enzim *xanthine oxidase*. Penemuan zat – zat ini telah menjadi metode yang tepat untuk menghambat

peran *xanthine oxidase* sebagai katalis dalam proses hidroksilasi oksidatif dari substrat purin (Palu, *et al.*, 2006).

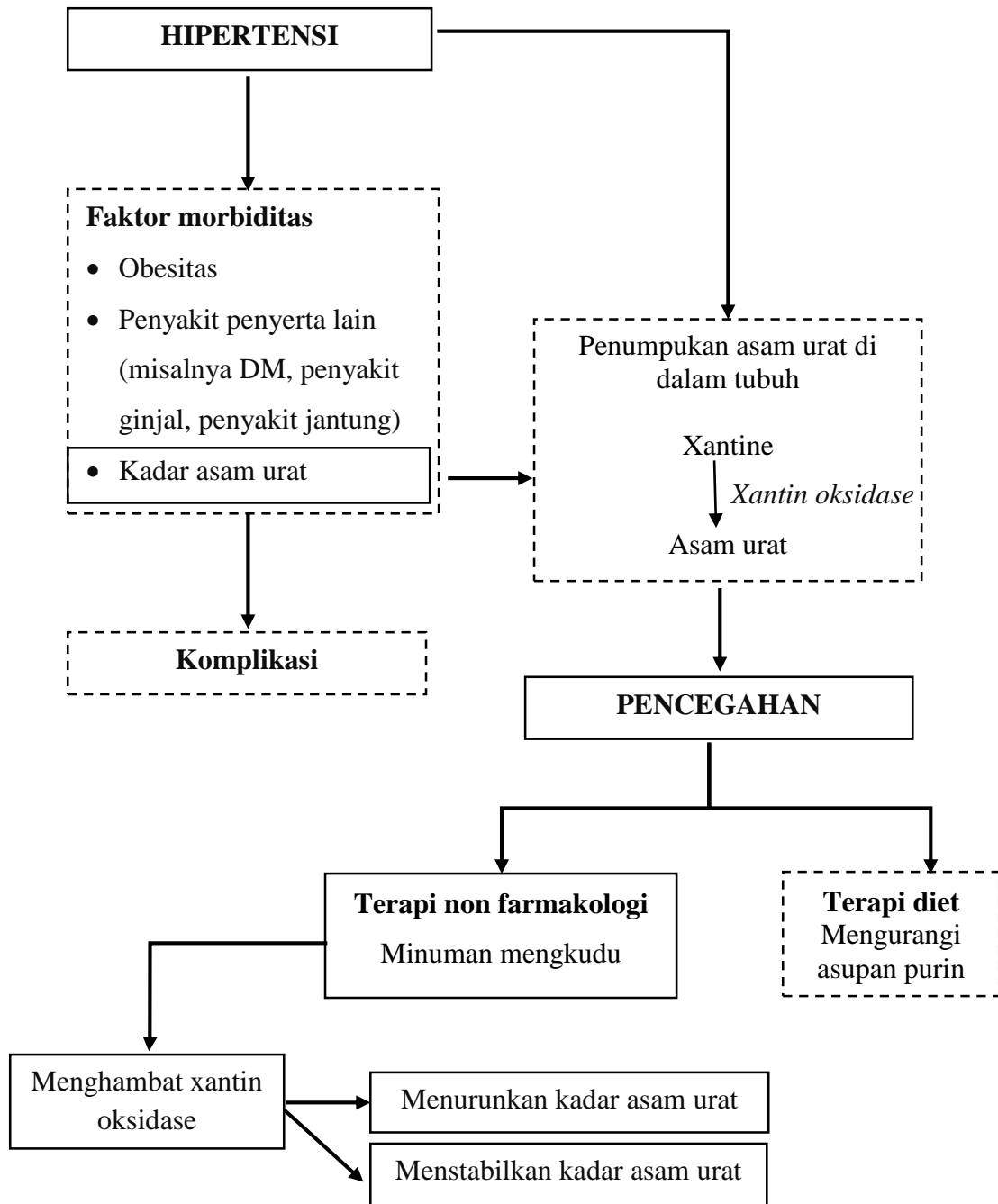
#### **4. Minuman Mengkudu**

Buah mengkudu (*Morinda citrifolia*) biasanya diolah menjadi bentuk lain sebelum dikonsumsi. Hal ini bertujuan untuk mengurangi bau yang ditimbulkan, mengurangi rasa pahit dan lebih mudah dikonsumsi. Berbagai bentuk olahan buah mengkudu antara lain jus, minuman herbal, ekstrak buah dan teh. Penelitian ini menggunakan bentuk olahan buah mengkudu berupa minuman.

Minuman herbal saat ini menjadi salah satu minuman yang dikonsumsi oleh hampir seluruh penduduk Indonesia. Kegiatan minum minuman herbal sudah menjadi kebiasaan masyarakat Indonesia. Meningkatnya konsumsi minuman herbal oleh masyarakat membuat semakin banyak produsen berlomba-lomba untuk menghasilkan produk minuman herbal dari berbagai bahan termasuk buah mengkudu.

Menurut Yudana dalam Liliana (2005), minuman herbal dibuat dari bebungan, biji, dedaunan, buah yang diekstrak atau akar dari berbagai macam tanaman. Minuman herbal biasanya dikonsumsi karena bermanfaat untuk kesehatan tubuh (Liliana, 2005).

## B. Kerangka Teori



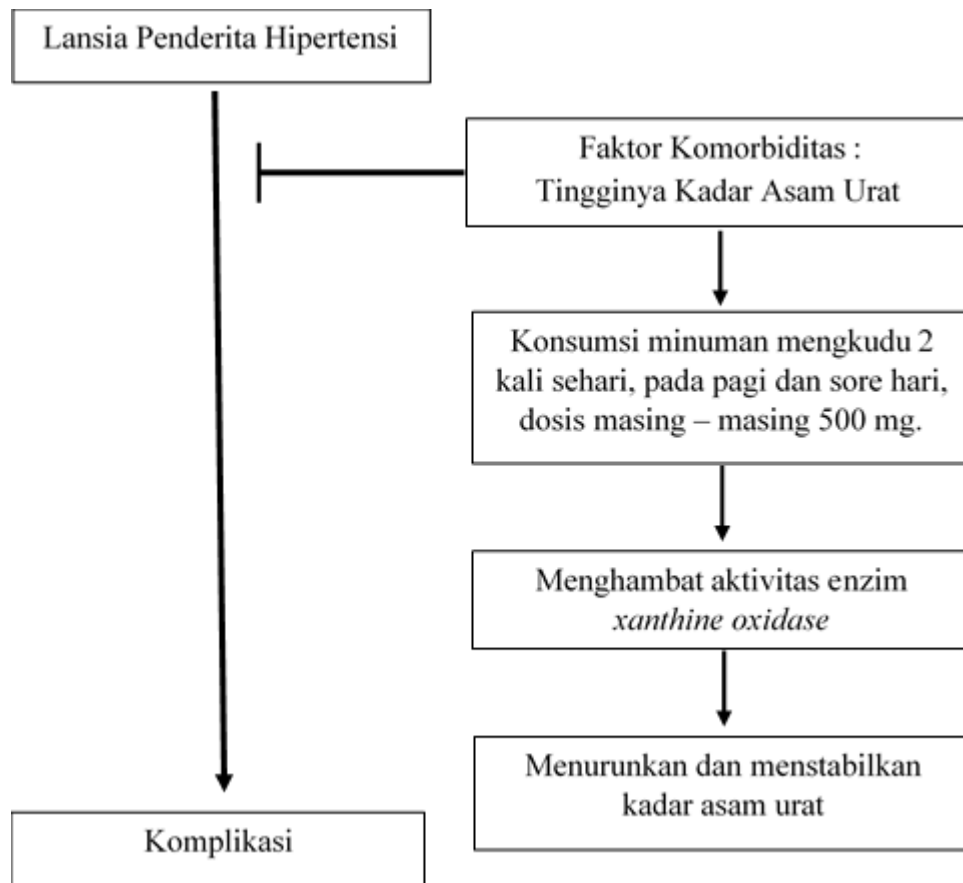
Gambar 3. Skema Kerangka Teori

*Keterangan :*

————— : data yang akan diteliti

----- : data yang tidak akan diteliti

### C. Kerangka Konsep



Gambar 4. Skema Kerangka Konsep

### D. Hipotesis

“Pemberian minuman mengkudu (*Morinda citrifolia*) berpengaruh menurunkan dan menstabilkan kadar asam urat lansia penderita hipertensi.”